

# 良性阵发性位置性眩晕发病机制及危险因素研究进展

廖楠楠 晏宁<sup>通讯作者</sup>

重庆医科大学第四临床医学院 重庆 400000

**摘要:** 良性阵发性位置性眩晕 ( Benign paroxysmal positional vertigo, BPPV ) 作为最常见的周围性眩晕疾病, 因其发作性、反复性给患者的生活及社会带来了极大的负担和影响。本文通过检索阅读近年来相关文献以了解 BPPV 的发病机制、BPPV 发病及复发相关危险因素的研究进展, 以期临床对于 BPPV 的诊疗及研究提供有价值的意见, 推动 BPPV 的诊疗进步。

**关键词:** 良性阵发性位置性眩晕, 发病, 危险因素, 综述

Research progress in pathogenesis and risk factors of benign paroxysmal positional vertigo

Liao NN<sup>1</sup>, Yan N<sup>2</sup>

The Fourth Clinical Medical College of Chongqing Medical University, Chongqing, 400000, China.

**Abstract:** Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV), the most common peripheral vertigo disease, brings a great burden and influence on patients' life and society because of its paroxysmal and recurrent nature. This paper searched and read relevant literature in recent years to understand the pathogenesis of BPPV and the research progress of risk factors related to BPPV incidence and recurrence, in order to provide valuable suggestions for clinical diagnosis, treatment, and research of BPPV and promote the progress of BPPV diagnosis and treatment.

**Key words:** Benign paroxysmal positional vertigo; BPPV; Risk factor; Review

Corresponding author: Yan N<sup>2</sup>, Email: doc\_yann@163.com

BPPV 是因头位位置改变所诱发的以眩晕为主要表现的疾病, 它是全球周围性眩晕最常见的病因, 终生患病率为 2.4%, 1 年患病率为 1.6%, 1 年发病率为 0.6%, 而且可能会随着人口老龄化而增加。BPPV 反复突发的强烈眩晕感不仅增加了患者跌倒及其他意外的发生风险, 而且会使患者产生强烈的焦虑情绪, 严重影响患者的工作和生活。

BPPV 属前庭周围性眩晕, 前庭为人体位置觉及听觉的感受器官, 其内充满内淋巴, 中间为前庭腔, 后为半规管。前庭腔中有椭圆囊、球囊及壶腹结构, 其上有由毛细胞及其末梢神经组成的位觉感受器, 毛细胞上附有含有耳石的耳石膜。头位改变时, 内淋巴液产生流动并与耳石发生相对运动, 使得耳石重量发生改变, 刺激毛细胞产生对应动作电位并通过传入神经传至中枢形成位置觉。BPPV 发病机制尚未明确, 被大多数人接受的有壶腹嵴帽结石假说和半规管结石假说, 这两种假说认为 BPPV 的发病是因为原本位于内耳囊斑中耳石膜上的耳石异位至内淋巴液或粘附于壶腹嵴嵴帽上, 使壶腹嵴嵴帽偏移或嵴帽密度发生改变, 导致人体产生相应的症状及体征。总之, BPPV 的发病被认为与耳石的异位有关, 结构疏松的耳石更易从耳石膜上脱落异位。

## 1 耳石的形成

耳石是由有机物及碳酸钙组成的复合物。耳石的形成由对应的基因所启动, 表达大量如 FOS 和 BMP 等相关的细胞因子, 促进上皮细胞内的内质网和高尔基复合体相关结构合成,

同时分泌糖蛋白、蛋白聚糖及大量  $Ca^{2+}$ 。以上物质经高尔基复合体修饰后形成耳石的最初结构—球状物, 随后球状物进入到内淋巴中, 因内淋巴中的偏碱环境, 二氧化碳在碳酸酐酶的作用下转化为碳酸氢根离子, 与球状物中的  $Ca^{2+}$  结合生成碳酸钙, 最终形成成熟耳石, 相关基因也即时关闭。成熟以后的耳石不是一成不变的, 它是处于动态变化的稳态平衡, 不断地损耗, 然后又被形成的“新”耳石补充<sup>[1]</sup>。

Otoconia 90 及 otolin-1 是耳石有机物成分中最重要的两种蛋白质。Otolin-1 是耳石的主要支架蛋白, 可以使耳石与胶膜粘附更加紧密, 它的损害会导致耳石的结构受损, otolin-1 可能为耳石变性标志物<sup>[2]</sup>。同时, otoconia 90 作为占耳石有机物成分 90% 以上的有机物对耳石的构成也至关重要, otoconia 90 缺失的小鼠会出现比正常小鼠大 20~500 倍的结构疏松的异常耳石<sup>[3]</sup>。otoconia 90 及 otolin-1 共同形成耳石结构的基本框架, 将原始耳石中的  $Ca^{2+}$  与外部环境隔离开来, 促进耳石的矿化, 内淋巴异常的  $Ca^{2+}$  浓度及 PH 值会使得耳石的有机结构遭到破坏, 影响耳石的正常形态及功能。

碳酸钙是耳石的重要组成部分, 它的合成受内耳  $Ca^{2+}$  代谢调节, 而内耳正常的  $Ca^{2+}$  代谢依赖于内耳细胞  $Ca^{2+}$  运输系统的正常运作。该系统包括有渗透性  $Ca^{2+}$  通道 (TRPV5 和 TRPV6), 胞质  $Ca^{2+}$  缓冲蛋白 (钙结合蛋白-D9K 和钙结合蛋白-D28K) 和基底侧  $Ca^{2+}$  转运蛋白 ( $Na^{+}/Ca^{2+}$  交换子和  $Ca^{2+}$ -ATP 酶)<sup>[4]</sup>, 该

蛋白系统的稳定对于耳石的形成非常重要。例如如果敲除 ATP2B2 (PMCA2,  $Ca^{2+}$ -ATP 酶亚型之一), 会出现严重的耳聋和没有耳石的前庭, 提示 PMCA2 可能负责分泌耳石合成所需  $Ca^{2+}$ [5]。此外, 该系统也参与内淋巴液低  $Ca^{2+}$  状态的形成和维持, 内淋巴液较低的  $Ca^{2+}$  浓度不仅可以避免内耳的异常矿化, 而且可以溶解那些脱落的异常耳石[6]。因此, 内耳中  $Ca^{2+}$  运输系统的正常运作通过参与耳石的形成及内耳淋巴的稳态调节进而影响耳石发挥的正常功能。

综上所述, otoconia 90 及 otolin-1 的合成、内耳  $Ca^{2+}$  运输系统的正常运作、内淋巴液适宜的稳态环境对耳石发挥正常功能都至关重要。

## 2 BPPV 发病及复发的危险因素及分析

BPPV 是耳石功能异常所导致的疾病。它的危险因素尚未全部明确, 多项研究提示女性, 年龄、骨质疏松、骨质减少、血清维生素 D 水平、偏头痛、中风、脑外伤、高血压、糖尿病、高血脂症、TC 水平、吸烟、饮酒、经常运动是 BPPV 发病的危险因素[7]; 女性, 高血压, 糖尿病, 高血脂症, 骨质疏松症, 维生素 D 缺乏则是 BPPV 复发的危险因素[8]。其中, 讨论得较多的是骨质疏松、维生素 D 缺乏及雌激素异常等因素与 BPPV 发病之间的关系。

## 3 骨质疏松与 BPPV

在临床中我们常常发现 BPPV 患者中有较高的骨质疏松发病率, 多项研究已经证实骨质疏松为 BPPV 的发病及复发的危险因素[8]。Sacks D[9]将骨质疏松大鼠及正常大鼠的耳石取出对照后发现, 骨质疏松大鼠中 otoconia 90 表达水平降低, 且耳石密度降低、体积增加, 结构疏松, 这样的耳石可能与淋巴液的相对运动中甚至安静情况下从耳石膜上脱落掉入半规管。不仅如此, 他还发现耳石 otolin-1 含量与骨密度水平密切相关, 提示我们骨质疏松可能直接参与耳石的合成和正常形态的调节。骨质疏松作为一种代谢性疾病, 其本质为多种因素参与的  $Ca^{2+}$  代谢异常, 其中可包括维生素 D、雌激素、甲状旁腺激素 (Parathyroid Hormone, PHT)、甲状腺相关激素等多种激素水平异常。该疾病影响全身多个器官, 包括内耳器官。骨质疏松是 BPPV 发病及复发的危险因素, 它诱发 BPPV 发病及复发的机制复杂, 其过程可能与多种激素相互作用有关。

## 4 维生素 D 与 BPPV

维生素 D 作为人体  $Ca^{2+}$  代谢过程中最重要的激素之一被广泛研究。维生素 D 参与人体多种代谢过程, 其中包括内耳  $Ca^{2+}$  代谢。维生素 D 可上调内耳上皮细胞  $Ca^{2+}$  通道的转运能力, 并且激活内耳上皮细胞的维生素 D 受体, 增加与内耳  $Ca^{2+}$  代谢相关的  $Ca^{2+}$  通道和  $Ca^{2+}$  结合蛋白的表达[10]。缺乏维生素 D 可

能会导致内耳  $Ca^{2+}$  代谢异常, 诱发异常耳石的反复异位。此外, 骨质疏松是 BPPV 发病及复发的危险因素, 维生素 D 缺乏可诱发骨质疏松及甲状旁腺功能亢进, 甲状旁腺功能亢进会进一步加重骨质疏松, 维生素 D 缺乏可因诱发骨质疏松增加 BPPV 发病及复发风险。因此, 维生素 D 缺乏可因诱发骨质疏松增加 BPPV 发病及复发风险。总之, 维生素 D 可通过多种方式调控内耳  $Ca^{2+}$  代谢, 进而影响耳石功能。

## 5 雌激素与 BPPV

Vibert[11]通过电子显微镜观察发现, 双侧卵巢摘除后的大鼠耳石数目明显减少, 且耳石体积增大、排列紊乱, otoconia 90 蛋白合成及 mRNA 表达水平下降, 补充雌激素后以上改变可被逆转。为了进一步探究导致此种变化的原因, 顾欢欢[11]直接将小鼠的耳石蛋白 otoconia 90 基因敲除, 发现耳石形态及 otoconia 90 发生了相似变化。由此推测, 雌激素可能参与调控 otoconia 90 的表达, 雌激素降低使得 otoconia 90 合成减少, 导致耳石结构异常。不仅如此, 骨质疏松作为 BPPV 发病及复发的危险因素, 雌激素缺乏会造成骨吸收与骨形成的失衡而导致骨质疏松, 同时增加骨对 PTH 的敏感性进而加重骨质疏松, 影响 BPPV 的发病。除此以外, 雌激素可扩张内耳血管, 增加内耳血供。雌激素降低可引起内耳血管调节能力下降导致内耳缺血缺氧出现如眩晕发作的内耳功能障碍。同时, 缺血缺氧产生的代谢产物可导致细胞氧化, 相关转运蛋白活性降低, 进一步影响内耳正常功能[3]。综上所述, 雌激素对内耳的影响是复杂的, 它可通过多种途径调节内耳功能。

## 6 其他可能相关的因素:

PTH 和 BPPV: 研究发现, PTH 与 otolin-1 水平呈正相关性关系[12]。同时, PTH 水平升高可导致骨质疏松, 且 PTH 增高常伴随维生素 D 缺乏, 维生素 D 缺乏则会进一步加重骨质疏松。因此, PTH 异常可能通过影响 otolin-1 水平及诱发维生素 D 缺乏症或骨质疏松参与 BPPV 发病过程。

甲状腺激素与 BPPV: 甲状腺激素作为参与全身  $Ca^{2+}$  代谢的重要激素, 甲状腺激素升高或者降低都可导致骨质疏松, 增加 BPPV 的发病风险。此外, 有研究发现 BPPV 患者中甲状腺抗体的水平及 HT 患病率显著升高, 可能提示我们甲状腺与 BPPV 患者之间存在某种关系。

血钙与 BPPV: BPPV 的发作与内淋巴  $Ca^{2+}$  稳态异常密切相关。内耳外淋巴是外淋巴腔内生成的一种血液超滤液, 通过过滤形成内淋巴液[13]。因此, 血钙浓度能通过影响内淋巴  $Ca^{2+}$  浓度从而影响 BPPV 的发病。为了了解内耳淋巴液和血  $Ca^{2+}$  的关系, Buki B[14]在大鼠血液中注射  $Ca^{2+}$  相关标记物, 而后在新生大鼠的耳石及其周围发现了强烈的  $Ca^{2+}$  标记物信号, 但

在成年大鼠中却未能观察到  $\text{Ca}^{2+}$  标记物。这可能提示我们血钙仅参与耳石的形成, 而不参与成熟耳石的代谢过程, 也可能是因为成年以后耳石的动态变化是慢性过程, 需要更多的时间来观察到血钙参与淋巴液  $\text{Ca}^{2+}$  的代谢。总之, 血钙浓度可能通过影响内耳内淋巴  $\text{Ca}^{2+}$  稳态影响 BPPV 的发病。

## 7 展望

BPPV 作为最常见的周围性眩晕类疾病, 严重影响了人类的生活质量, 特别是老年人群的正常生活。几十年以来, BPPV 的治疗方式无明显进步, 临床治疗依然以手法复位及对症治疗为主, 而且并没有明确可用于降低 BPPV 复发率的治疗方式。目前关于钙磷代谢通路, 特别是激素与耳石形成密切相关的研究成果, 为制定新的诊疗及预防策略提供了基础, 但涉及维生素 D 及雌激素诱发 BPPV 发病的根本代谢通路仍未明确, PTH、甲状腺激素与 BPPV 发病之间的关系不明, 未来需要更多的临床数据进一步明确 BPPV 发病及复发的危险因素及探索更加有效的治疗方式。

## 参考文献

- [1]戴建国, 胡美浩. 耳石再生机制的实验研究[J]. 中华航空航天医学杂志, 1999, (01):25-8.
- [2]WU Y, FAN Z, JIN H, et al. Assessment of Bone Metabolism in Male Patients With Benign Paroxysmal Positional Vertigo [J]. *Frontiers in neurology*, 2018, 9: 742.
- [3]HUALAN Y, HUANHUA G, WENJING S, et al. Estradiol deficiency is a risk factor for idiopathic benign paroxysmal positional vertigo in postmenopausal female patients[J]. *The Laryngoscope*, 2018, 128(4).
- [4]JEONG S H, KIM J S, SHIN J W, et al. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Journal of neurology*, 2013, 260(3):832-8.
- [5]谷京城, 杨刘贾. 耳石再生机制研究进展. [J]. 辽宁医学院学报, 2011, 32(03):277-9+85.
- [6]SONG P, ZHAO X, XU Y, et al. Correlation Between Benign Paroxysmal Positional Vertigo and 25-hydroxyvitamin D [J]. *Frontiers in neurology*, 2020, 11: 576.
- [7]CHEN J, ZHAO W, YUE X, et al. Risk Factors for the Occurrence of Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Frontiers in neurology*, 2020, 11:506.
- [8]CHEN J, ZHANG S, CUI K, et al. Risk factors for benign paroxysmal positional vertigo recurrence: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of neurology*, 2021, 268(11):4117-27.
- [9]SACKS D, PARHAM K. Preliminary Report on the Investigation of the Association Between BPPV and Osteoporosis Using Biomarkers [J]. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 2015, 36(9):1532-6.
- [10]BÜKI B, JÜNGER H, ZHANG Y, et al. The Price of Immune Responses and the Role of Vitamin D in the Inner Ear [J]. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 2019, 40(6): 701-9.
- [11]顾欢欢, 李斐, 张照环, et al. 绝经后良性阵发性位置性眩晕患者血清性激素及 25-羟胆钙化醇水平变化研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(01):27-32.
- [12]SANYELBHAA H, SANYELBHAA A. Vestibular-evoked myogenic potentials and subjective visual vertical testing in patients with vitamin D deficiency/insufficiency [J]. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 2015, 272(11):3233-9.
- [13]汪吉宝. 内、外淋巴的生成、循环和吸收. [J]. 国外医学耳鼻喉科学分册, 1982, (04):198-202.
- [14]VIBERT D, SANS A, KOMPIS M, et al. Ultrastructural changes in otoconia of osteoporotic rats [J]. *Audiology & neuro-otology*, 2008, 13(5):293-301.
- 作者简介: 廖楠楠(1993-4), 女, 苗族, 本科, 贵州省遵义市湄潭县, 重庆医科大学, 神经内科, 研究方向: 眩晕和身心疾病。  
通讯作者: 晏宁(1974-10), 男, 汉族, 博士, 神经内科副主任医师, 重庆市沙坪坝区, 重庆医科大学附属大学城医院, 神经内科, 研究方向: 眩晕和身心疾病。